



Offenlegungsschrift

DE 197 12 699 A 1

Int. Cl. 6:
A 61 L 15/28

A 61 F 13/02
A 61 L 15/44
A 61 F 17/00
A 61 K 38/17
C 08 L 5/00

⑪ Aktenzeichen: 197 12 699.5
⑫ Anmeldetag: 26. 3. 97
⑬ Offenlegungstag: 1. 10. 98

⑪ Anmelder:

Thüringisches Institut für Textil- und Kunststoff-Forschung e.V., 07407 Rudolstadt, DE;
Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V., 07745 Jena, DE; GWE Gesellschaft für Wissenschaft und Entwicklung mbH, 06237 Leuna, DE;
Gothoplast Verbandpflasterfabrik GmbH, 99867 Gotha, DE

⑫ Vertreter:

Schinke, H., Dr.rer.nat. Dr.jur., Pat.-Anw., 06237 Leuna

⑫ Erfinder:

Wößner, Werner, Dr., 37269 Eschwege, DE; Oswald, Ute, 99867 Gotha, DE; Meister, Frank, Dr., 07407 Rudolstadt, DE; Hückel, Marion, 65203 Wiesbaden, DE; Müller, Peter-Jürgen, Dr., 07745 Jena, DE; Bühler, Konrad, Dr., 06618 Pödelist, DE; Taplick, Thomas, Dr., 06686 Lützen, DE

⑬ Entgegenhaltungen:

DE	27 25 261 C2
DE	1 95 03 336 A1
DE	43 28 329 A1
DE	28 49 570 A1
EP	06 66 081 A1
EP	06 13 692 A1
EP	05 32 275 A1
WO	97 02 845 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑭ Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen

⑮ Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen bestehen aus einer beschichteten Trägerunterlage, einer getrocknete Polysaccharid-Gelé und Zusatzstoffe enthaltenden Wundauflage und einer abziehbaren Foliedeckschicht.

Die Trocknung der Polysaccharid-Gelé und Zusatzstoffe enthaltenden Wundauflagen der Wundschnellverbände erfolgt unter Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen.

Die Wundschnellverbände werden zur Verbesserung des Milieus auf der Wunde durch die wasserhaltenden und pharmazeutischen Eigenschaften der Wundauflage bei schlecht heilenden überwiegend oberflächigen Wunden, Schürfwunden, Brandwunden, Blasenbildung und chronischen Wunden eingesetzt.



stung des Luftzutritts zur Wunde kann die Trägerunterlage perforiert bzw. mikroporifert sein oder die Beschichtung mit der Klebstoffrezeptur ist bei textilen Trägerunterlagen im Bereich der Wundauflage ausgesetzt.

Die Wundauflagen der Wundschnellverbände bestehen bevorzugt aus Geweben, Gewirken, Vliesen, Gestricken und/oder Mull-Watte-Kompressen, besonders bevorzugt sind Wundauflagen aus Vliesfadennähgewirken.

Die abziehbaren Foliendeckschichten können Folien aus Polypropylen, PVC oder Polyethylen sein. Bevorzugte Verbandsbreiten der Wundschnellverbände sind 12,5 mm, 25 mm oder 50 mm.

Die in der Wundauflage enthaltenen nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide gehören bevorzugt den Gruppen Pektine, Chitine, Chitosane, Chondroitine, Heparine, Stärken, Dextrane, Pullulane, Xanthane, Welane, Rhamsane, Curdlane, Alginate, Carrageenane, Keratan, Hyaluronsäuren Dermatane, Gellane, Schizophyllane und/oder Polysaccharide aus Johannisbrotmehl, Agar, Arabisch Gummi, Tragant, Guar gum, Fenugreek gum, Locus bean gum und/oder Tara gum an.

Die modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide stellen bevorzugt veresterte, verätherte, acetylierte, sulfatierte, durch Aldehyde, Glycidverbindungen oder Divinylverbindungen vernetzte Polysaccharide, Konjugate von Polysacchariden mit Proteinen, Salze von Polysacchariden, Polyelektrolytkomplexe von Polysacchariden und/oder Chelatkomplexe von Polysacchariden mit Metallen dar. Beispiele für modifizierte Polysaccharide sind Carboxymethylstärke, Hydroxyethylstärke, Dialdehydstärke, Pektinester, Chitosane, verätherte Guar gum, acetylierte Hyaluronsäuren, Hyaluronsäureester und vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren.

Nichtmodifizierte und/oder modifizierte Glucosaminoglycane sind bevorzugt Hyaluronsäuren, acetylierte Hyaluronsäuren, Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Hyaluronsäure, insbesondere Natriumhyaluronat, Chelatkomplexe der Hyaluronsäure, Reaktionsprodukte der Hyaluronsäure mit Cholin, Peptiden, Lipiden und/oder Proteinen, Hyaluronsäureester, insbesondere Ethylhyaluronat und/oder Benzylhyaluronat und/ oder vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren, die durch Umsetzung von Hyaluronsäure mit Aminosäuren, Aziden, Carbodiimiden, Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Divinylverbindungen, Aldehyden und/oder Glycidylverbindungen gebildet werden.

Der besondere Vorteil des Einsatzes von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronsäurederivaten als getrocknete Polysaccharid-Hydrokolloide bzw. -Hydrogеле bei Wundauflagen besteht in den Superabsorbens-Eigenschaften dieser Produkte bei der Aufsaugung von Wundsekreten, der Verhinderung der Wundverklebung mit der Wundauflage, in dem kühlenden Effekt sowie in dem Wasserhaltevermögen, das die Wundheilung fördert.

Die gegebenenfalls in der Wundauflage enthaltenen Zusatzstoffe sind 0,05 bis 0,5 Gew.-% Farbstoffe, 0,05 bis 1 Gew.-% Desinfektionsmittel, 0,05 bis 0,5 Gew.-% Konservierungsmittel, 0,1 bis 25 Gew.-% filmbildende Binde- und/oder Verdickungsmittel, 0,05 bis 10 Masse% Mineralstoffe, 0,05 bis 3 Masse% micellbildende Stoffe, 1 bis 25 Masse% Weichmacher, 0,05 bis 30 Masse% pharmazeutische Wirkstoffe, 0,05 bis 2 Masse% Antioxidantien, und/oder 1 bis 30 Masse% Vehikel für Wirkstoffe.

Beispiele für geeignete Farbstoffe sind natürliche pflanzliche Farbstoffe wie Carotin, Lactoflavin, Chlorophyll und Santalum rubrum, sowie synthetische Farbstoffe, z. B. auf Triphenylmethanbasis oder Anthrachinonbasis. Bevorzugte Farbstoffe sind synthetische Farbstoffe auf Acridin- oder

Trypaflavinbasis.

Geeignete Desinfektionsmittel als Zusatzstoffe in den getrockneten Polysacchariden sind Hexachlorophen, Phenolquecksilberacetat, Laurylpyridiniumchlorid, Bisnuitum subgalicum und quartäre Ammoniumverbindungen. Besonders geeignet sind Ethacridinlactat und Chlorhexidin-glucosid.

Geeignete Konservierungsmittel sind Benzylalkohol und Propylenglycol, besonders geeignet sind p-Hydroxybenzoësäureester und Sorbinsäure.

10 Die filmbildenden Binde- und/oder Verdickungsmittel bestehen aus Kunststoffen und/oder semisynthetischen modifizierten Naturstoffen, bevorzugt aus Stärkeäthern, Natriumalginat, Cellulosederivaten wie Carboxymethylcellulose, Celluloseäther, Celluloseestern und Alkylcellulosen, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, teilverseiften Polyacrylsäureestern und/oder teilverseiften Polymethacrylsäureestern. Ein besonders bevorzugtes filmbildendes Binde- und/oder Verdickungsmittel ist Carboxymethylcellulose auf Grund der reversiblen Wasserlöslichkeit.

20 Geeignete Mineralstoffe als Zusatzstoffe in getrockneten Hydrokolloiden und Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden sind Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat, Zinkoxid, Bentonit, Talkum, Kieselerde und/oder Wollastonit. Diese Mineralstoffe stabilisieren das Hydrokolloid bzw. das Hydrogel und/oder regulieren bei der Applikation des Wundschnellverbands den Elektrolythaushalt an der Wundstelle.

Beispiele für micellbildende Stoffe sind höhere Alkohole wie Cetylalkohol, Stearylalkohol und Wollwachsalkohole, 30 Natriumlaurylathersulfat, Fettsäureamide, Natriumsalze von Fettsäuren und Lecithin. Bevorzugt werden als micellbildende Stoffe nichtionische Emulgatoren wie Polyglycolester und Polyglycoether.

Geeignete Weichmacher als flexibilisierende Zusatzstoffe 35 in getrockneten Hydrokolloiden und Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden sind Glycerin, Glycerinalkylätheracetat, Polyethylenglycoldiethylhexoat, 2-Ethylhexyl-p-hydroxybenzoat, Stearylcitrat und Polyvinylmethyläther. Bevorzugt geeignet ist Glycerin.

Als pharmazeutische Wirkstoffe können die getrockneten Hydrokolloide und Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden erfahrungsgemäß Lymphokine, entzündungshemmende Stoffe, Vitamine wie Vitamin A, Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin E und/oder hautpenetrationsfördernde Mittel wie 45 Polyoxyethylennonylphenol enthalten.

Beispiele für geeignete Antioxidantien sind Thiodipropionsäure, Tocopherol, Nordihydroguaretsäure und α -Ionon. Bevorzugt geeignet ist Ascorbinsäure.

Als Vehikel für Wirkstoffe werden insbesondere Liposome eingesetzt.

Mit Vorteil besitzen die unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und gegebenenfalls der thermischen Energie von erwärmten Gasen und/oder IR-Strahlern getrockneten Hydrokolloide auf Basis von Polysacchariden ein Molmassen-Zahlenmittel von mindestens 55 90% des Molmassen-Zahlenmittels des als Ausgangsprodukt eingesetzten Hydrokolloids.

Die Ermittlung der Molmassen-Zahlenmittel von Hydrokolloiden kann durch GPC-Analyse in Verbindung mit 60 Lichtstreuungsmessungen [Orvitsky, E., Chromatographia (1994), 39 (5/6), 366-368; Vercruyse, K., J. Chromatogr., Pt. B Biomed. Appl. (1994), 656 (1), 179-190] erfolgen.

Ein weiterer Vorteil der unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen hergestellten Wundauflage, die Hydrokolloide und/oder Hydrogelen auf Basis von Polysacchariden und Zusatzstoffe enthält, besteht in der keimabtötenden Wirkung der Mikrowellenenergie auf die modifizierte Wundauflage.

m/Std. unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und der im Gegenstrom durch den Mikrowellentunnel auf 40 bis 50°C erwärmt Luft aus den Wärmetauschern der Mikrowellengeneratoren getrocknet, als 5 240 µm-Folie abgeschält und aufgehästelt. Die abgeschälte plastifizierte Hyaluronsäure-Folie besitzt einen Restwassergehalt von 14 Masse%. Die GPC-Analyse ergibt nach Extraktion der Zusatzstoffe Glycerin und p-Hydroxybenzoësäure ein Molmassen-Gewichtsmittel 1.3×10^6 . Die Keimzahl der abgeschälten Folie beträgt 2 Keime/g.

Die abgeschälte plastifizierte Hyaluronsäure-Folie wird unter leichtem Druck bei 50°C auf eine Flächenbahn aus Baumwoll-Vliesfadennähgewirken (Flächengewicht 15 180 g/m²) aufkaschiert und die resultierende Wundauflage-Flächenbahn mittig auf dem Bahnmaterial der Pflastermasse-beschichteten Trägerunterlage aufgebracht und mit einer abziehbaren 200 µm Deckfolie aus Polypropylen kaschiert.

Beispiel 2

Eine Wundauflage-Flächenbahn in Form eines Vliesfadennähgewirkes aus Baumwoll-Mischgewebe einer Flächenmasse von 320 g/cm² durchläuft mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 24 m/Std. kontinuierlich eine Tauchstation, wo eine Tränkung mit einer wäßrigen Lösung aus 0.8 Masse% Carboxyethylcellulose, 2.5 Masse% Alginsäure, 2.5 Masse% Hyaluronsäurebenzylester, 0.4% veretherter Tag gum, 0.5% Stearylcitrat und 0.2% Panthotensäure erfolgt, und nachfolgend den Mikrowellentunnel nach Beispiel 1.

Die modifizierte getrocknete Wundauflagen-Flächenbahn besitzt einen Restwassergehalt von 9.5 Masse% und weist keinerlei Verfärbungen als Folge des Trockenprozesses auf.

Die Weiterverarbeitung der modifizierten getrocknete 35 Wundauflagen-Flächenbahn zum Wundschnellverbund-Streifenmaterial erfolgt analog Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen aus einer mit Klebstoff beschichteten Trägerunterlage aus Textilgewebe oder Kunststoffolie, einer auf der Trägerunterlage aufgebrachten, wundversorgungsaktiven Stoffen 45 enthaltenden Wundauflage einer Flächenmasse von 50 g/m² bis 1200 g/m² und einer abziehbaren Foliendeckschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Wundauflage 2 bis 1000 Masse%, bezogen auf die Wundauflage, einer unter der Einwirkung der thermischen Energie von Mikrowellen und gegebenenfalls der thermischen Energie von erwärmteten Gasen und/oder IR-Strahlern bis auf einen Restwassergehalt von 0,1 bis 50 Masse% getrockneten Mischung aus 50 bis 100 Masse% an Hydrokolloiden und/oder Hydrogelen aus nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysacchariden und 0 bis 50 Masse% an Zusatzstoffen enthält, wobei die Trocknung der Polysaccharide gleichmäßig und schonend unter weitgehendem Erhalt der Ausgangsmolmasse erfolgt ist und die Mischung in der Wundauflage homogen verteilt und/oder auf der Wundauflage als eine der abziehbaren Foliendeckschicht zugewandten Beschichtung vorliegt.

2. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wundversorgungsaktiven Stoffe enthaltenden Wundauflagen aus Geweben, Gewirken, Vliesen, Ge-55 stricken und/oder Mull-Watte-Kompressen, bevorzugt

aus Vliesfadennähgewirken, bestehen.

3. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Wundauflage enthaltenen nichtmodifizierten und/oder modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide den Gruppen Pektine, Chitine, Chitosane, Chondroitine, Heparine, Stärken, Dextrans, Pektulane, Xanthane, Welane, Rhamsane, Curdlane, Alginate, Carrageenane, Keratane, Hyaluronsäuren, Dermatane, Gellane, Schizophyllane und/oder Polysaccharide aus Johanniskreuzmehl, Agar, Arabisch Gummie, Tragant, Guar gum, Fenugreek gum, Locust bean gum und/oder Tara gum angehören.

4. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die modifizierten natürlichen, biotechnisch erzeugten und/oder halbsynthetischen Polysaccharide veresterte, verätherte, acetylierte, sulfatierte, durch Aldehyde, Glycidverbindungen oder Divinylverbindungen vernetzte Polysaccharide, Konjugate von Polysacchariden mit Proteinen, Salze von Polysacchariden und/oder Chelatkomplexe von Polysacchariden mit Metallen sind.

5. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die nichtmodifizierten und/oder modifizierten Glucosaminoglucane Hyaluronsäuren, acetylierte Hyaluronsäuren, sulfatierte Hyaluronsäuren, Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalze der Hyaluronsäure, insbesondere Natriumhyaluronat, Chelatkomplexe der Hyaluronsäure, Komplexe der Hyaluronsäure mit Cholin, Peptiden, Lipiden und/oder Proteinen, Hyaluronsäureester, insbesondere Ethylhyaluronat und/oder Benzylhyaluronat, und/oder vernetzte bzw. teilvernetzte Hyaluronsäuren, die durch Umsetzung von Hyaluronsäure mit Aminosäuren, Aziden, Carbodiimiden, Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Divinylverbindungen, Aldehyden und/oder Glycidylverbindungen gebildet werden, sind.

6. Wundschnellverbände mit wundversorgungsaktiven Stoffen nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Wundauflage enthaltenen Zusatzstoffe 0,05 bis 0,5 Gew.-% Farbstoffe, insbesondere Acridin- und/oder Trypaflavinfarbstoffe, 0,05 bis 1 Gew.-% Desinfektionsmittel, insbesondere Ethacridinlactat und/oder Chlorhexidin-glucose, 0,05 bis 0,5 Gew.-% Konservierungsmittel, insbesondere p-Hydroxybenzoësäureester und/oder Sorbinsäure, 0,1 bis 25 Gew.-% filmbildende Binde- und/oder Verdickungsmittel, insbesondere Carboxymethylcellulose, 0,05 bis 10 Masse% Mineralstoffe, 0,05 bis 3 Masse% micellbildende Stoffe, insbesondere nichtionische Emulgatoren, 1 bis 25 Masse% Weichmacher, insbesondere Glycerin, 0,05 bis 30 Masse% pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere Lymphokine, entzündungshemmende Stoffe, Vitamine und/oder hautpenetrationsfördernde Mittel, 0,05 bis 2 Masse% Antioxidantien, insbesondere Ascorbinsäure und/oder 1 bis 30 Masse% Vehikel für Wirkstoffe, insbesondere Liposome, sind.

7. Verfahren zur Herstellung von Wundschnellverbänden mit wundversorgungsaktiven Stoffen aus einer mit Klebstoff beschichteten Trägerunterlage aus Textilgewebe oder Kunststoffolie, einer auf der Trägerunterlage aufgebrachten, wundversorgungsaktiven Stoffe enthaltenden Wundauflage einer Flächennässse von 50 g/m² bis 1200 g/m² und einer abziehbaren Folien-